

ÜBER DAS VERHALTEN UND REAKTIONSVERMÖGEN
VON GLATTER MUSKULATUR UND HERZGEWEBE
IN CHLORIDFREIER TYRODELÖSUNG

von

WILMA HENKEL

1962

Aus dem Pharmakologischen Institut
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Direktor: Professor Dr. med. G. Kuschinsky

ÜBER DAS VERHALTEN UND REAKTIONSVERMÖGEN
VON GLATTER MUSKULATUR UND HERZGEWEBE
IN CHLORIDFREIER TYRODELÖSUNG

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät

der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

WILMA HENKEL

aus Mainz



1962

Dekan: Professor Dr.phil.nat., Dr.med. K. Lang

Referent: Priv.-Doz. Dr. H. Lüllmann

Korreferent: Professor Dr.med G. Kuschinsky

Tag der mündlichen Prüfung: 30. Januar 1962

MEINEN ELTERN

GEWIDMET



Digitized by the Internet Archive
in 2026

INHALTSÜBERSICHT

	Seite
Einleitung	1
Methode	2
Ergebnisse:	
Verhalten und Reaktionsvermögen folgender isolierter Organe in chloridfreier Tyrodelösung:	4
a) Meerschweinchen-Ileum	4
b) Kaninchen-Duodenum	8
c) Uterus der Ratte	9
d) Meerschweinchen-Vorhof	16
e) Froschherz nach Straub	25
f) M. rectus abd. des Frosches	29
Besprechung der Versuchsergebnisse	30
Zusammenfassung	32
Literatur	33

EINLEITUNG

Physiologische Salzlösungen wie die Lösungen von Tyrode, Ringer, Krebs-Henseleit etc. stellen Imitationen des physiologischen, extracellulären Salzmilieus dar. Neben dem Gehalt an bestimmten Ionen und deren quantitativem Verhältnis untereinander ist eine weitere notwendige Eigenschaft die Isotonie, da ein isoliertes Organ nur dann normale Funktionen aufweisen kann, wenn es sich in einer äquiosmolaren Lösung befindet. Gerade diese Notwendigkeit stellt aber ein schwieriges experimentelles Problem dar, wenn die Bedeutung derjenigen Ionen für die Funktion eines Organes untersucht werden soll, die wesentlich zur Osmolarität des Salzmilieus beitragen. Für die genannten physiologischen Salzlösungen handelt es sich dabei um die Natrium- und Chlorid-Ionen, während die Kalium-, Calcium-, Magnesium-, Phosphat- und Bicarbonat-Ionen in so geringer Konzentration vorkommen, daß ihr Beitrag zur osmotischen Tonizität weitgehend vernachlässigt werden kann. Dementsprechend konnte die Bedeutung der letztgenannten Ionen für die Funktion der isolierten Organe sehr einfach dadurch untersucht werden, daß sie aus der Lösung weggelassen oder ihre Konzentrationen geändert wurden. Aus dem Gesagten verbietet es sich aber, einfach die Natrium- oder Chlorid-Ionen aus den physiologischen Lösungen zu entfernen, da unter diesen Bedingungen dann nicht die Funktion der Natrium- und Chlorid-Ionen erkannt werden kann, sondern eine sofortige Schädigung der lebenden Zellen durch die starke Hypotonie auftreten würde. Damit ergibt sich die Notwendigkeit, bei einer Verminderung der Natrium- und Chlorid-Konzentration den fehlenden osmotischen Druck durch Zugabe anderer Substanzen zu kompensieren. Für dieses experimentelle Vorgehen erheben sich nun wiederum 2 unumgehbare Forderungen: 1. Die Ionenstärke der Lösung darf nicht verändert werden, weil sonst 2 Variable im Versuchsansatz vorhanden sind. Damit werden alle nicht ionisierten Verbindungen (wie z.B. Saccharose) oder nicht einwertigen Salze (wie z.B. Sulfat) ausgeschaltet. 2. Das Ersatzion darf im physiologischen Sinne nicht dieselben Eigenschaften besitzen wie das zu ersetzende Ion (siehe z.B. wie Permeabilität der Muskelzelle gegenüber Natrium und Lithium). - Das Ergebnis dieser Überlegungen kann dahingehend zusammengefaßt werden: Um die physiologische Funktion der Natrium- und Chlorid-Ionen untersuchen zu können, bedarf es einwertiger, nicht permeierender und chemisch und biologisch indifferenter Kationen und Anionen.

Für die Natrium-Ionen stehen nun seit einiger Zeit Ersatz-Ionen, die diese

Bedingungen erfüllen, zur Verfügung, wie die vielen Untersuchungen an Muskel- und Nervengewebe zeigen. Es handelt sich um quaternäre Ammonium-Ionen wie z. B. das Cholin-Ion, welches am häufigsten zu diesem Zweck verwendet wurde. Eine Ersatzmöglichkeit für das Chlorid-Ion ist nun erst in allerletzter Zeit in Form von Pyroglutamat (Boistel und Fatt), von Methylsulfat (Hutter und Noble 1960), von Äthylsulfonat (Goodford und Ing) und von Äthylglycinat (Schmidt) gefunden worden. Damit ist die Möglichkeit geboten, zwei Fragestellungen zu untersuchen: 1. Wie verhalten sich glatte Muskulatur und Herzgewebe in chloridfreiem Medium und 2. wie reagieren diese beiden Gewebe in chloridfreier Lösung auf pharmakologisch interessierende Substanzen? Im folgenden soll über diese Versuche berichtet werden.

METHODE

Die Versuche wurden an folgenden isolierten Organen durchgeführt: Meer-schweinchen-Ileum, Kaninchen-Duodenum, Uterus der Ratte, Meerschwein-chen-Vorhof, Froschherz nach Straub und M. rectus abd. des Frosches.

Die Organe wurden sofort dem getöteten Tier entnommen und in sauerstoff-durchperlte Tyrode gebracht, in der sie präpariert wurden. Die Zusammen-setzung der Tyrode ist in Tabelle 1 dargestellt. Für die Versuche am Frosch-herzen und M. rectus abd. des Frosches wurde Froschtyrode verwendet. Die Froschtyrode wurde hergestellt, indem zu 1000 ml normaler Tyrode 300 ml aqua dest. hinzugegeben wurden. Nach der Präparation wurden die Organe in ein 10 ml-Organbad gebracht, das wiederum Tyrode enthielt, die während des ganzen Versuches mit Sauerstoff durchperlt wurde. Als Schreiber dienten teils Stirnschreiber, deren Vorspannung zwischen 1,2 und 2 g lag, teils Schwedenhebel.

Tabelle 1

normale Tyrode	chloridarme Tyrode	chloridfreie Tyrode
8,0 g NaCl	18,3 g Na-CH ₃ -SO ₄	18,3 g Na-CH ₃ -SO ₄
0,2 g KCl	0,268 g KHCO ₃	0,268 g KHCO ₃
0,2 g CaCl ₂	0,2 g CaCl ₂	0,295 g Ca (NO ₃) ₂
0,1 g MgCl ₂	0,1 g MgCl ₂	0,156 g Mg (NO ₃) ₂
1,0 g NaHCO ₃	1,0 g NaHCO ₃	1,0 g NaHCO ₃
0,065 g NaH ₂ PO ₄	0,065 g NaH ₂ PO ₄	0,065 g NaH ₂ PO ₄
1,0 g Glucose	1,0 g Glucose	1,0 g Glucose
Aqua dest. ad 1000 ml	Aqua dest. ad 1000 ml	Aqua dest. ad 1000 ml

Es wurde das Verhalten isolierter Organe in chloridfreier Tyrode untersucht. Zu diesem Zweck wurde eine chloridarme und chloridfreie Tyrode hergestellt; in beiden Lösungen wurde NaCl durch eine äquiosmolare Menge von Natriummethylsulfat ersetzt (s. Tabelle 1).

Die Versuche wurden so durchgeführt, daß zunächst z.B. Acetylcholin oder Histamin - bis 3 Effekte gleicher Höhe hintereinander auftraten - gegeben wurde. Dann wurde die normale Tyrode durch chloridfreie Tyrode ersetzt und dabei auf eine eventuelle Änderung des Tonus geachtet; es wurde innerhalb 3 Minuten dreimal mit chloridfreier Tyrode gespült. In dieser chloridfreien Tyrode wurden nun Substanzen wie Acetylcholin und Histamin in der gleichen Dosis wie in der normalen Lösung gegeben. Dieser Wechsel zwischen der normalen und chloridfreien Tyrode wurde während eines Versuches mehrmals vorgenommen. Nachdem Acetylcholin oder Histamin 3 - 5 Minuten auf die einzelnen Organe eingewirkt hatte, wurde die Substanz innerhalb 2 - 5 Minuten dreimal ausgewaschen, der zeitliche Abstand zwischen den einzelnen Effekten betrug 10 Minuten. Eine Ausnahme bildete Strophanthidin und Digitoxigenin; die Substanzen blieben so lange im Organbad, bis die Kontraktionsamplitude einige Minuten auf konstanter Höhe blieb oder wieder abfiel. Strophanthidin und Digitoxigenin waren schlecht auswaschbar; es mußte deshalb bis zu 6 mal innerhalb 10 Minuten gespült werden, um die gleiche Kontraktionsamplitude wie vor der Gabe dieser Substanzen zu erhalten.

Um ein gleichmäßiges Reaktionsvermögen des Uterus zu garantieren, wurden die Ratten mit 50 γ Stilboestrol (subcutan) 24 Stunden vor dem Versuch vorbehandelt. Die Tiere, von denen Darmstücke verwendet wurden, bekamen 24 Stunden vor Versuchsbeginn nichts zu fressen, damit der Darm leer war.

Gewicht der Versuchstiere: Kaninchen: 2000 g; Meerschweinchen: 190 bis 250 g; Ratten: 110 - 130 g. Für die einzelnen Versuche kamen folgende weibliche und männliche Tiere in Betracht: Meerschweinchen-Ileum: 4 Tiere; Kaninchen-Duodenum: 2; Uterus der Ratte: 10; Meerschweinchen-Vorhof: 13; Froschherz nach Straub: 8; M. rectus abd.: 3; die Frösche waren *Ranae temporariae* und *Ranae esculentae*. Die Temperatur, die während des Versuches konstant gehalten wurde, war für jedes Organ verschieden: Meerschweinchen-Ileum und Kaninchen-Duodenum: 34° C; Uterus der Ratte: 37° C; Meerschweinchen-Vorhof: 30° C; Froschherz nach Straub und M. rectus abd. des Frosches: 20° C.

Auswertung der Kurven: Der maximale Ausschlag der Kontraktionen des Darmes und Uterus wurde ausgemessen; weiterhin wurde beim Vorhof

die Kontraktionsamplitude 5 Minuten nach Einwirkung von Strophanthidin und Digitoxigenin genommen. Der Mittelwert der Kontraktionsamplitude mehrerer Effekte in normaler Tyrode wurde 100% gesetzt und die Abnahme oder Zunahme der Kontraktionsamplitude jedes einzelnen Effektes in chloridfreier Tyrode um den entsprechenden Prozentsatz berechnet.

In einigen Fällen trat beim Meerschweinchen-Ileum im Laufe mehrerer Stunden eine Abnahme der Kontraktionsamplitude und beim Uterus eine Zunahme derselben auf, die in der Auswertung der Ergebnisse berücksichtigt wurde.

ERGEBNISSE

Meerschweinchen-Ileum

Am Meerschweinchen-Ileum trat beim Wechsel von normaler auf chloridfreie Tyrode keine Reaktion auf; der Tonus blieb der gleiche, auch fand keine Kontraktion statt (s. Abb. 1).

In chloridfreier Tyrode zeigte Acetylcholin in einer Konzentration von 5×10^{-8} g/ml in 5 Versuchen eine Abnahme der Kontraktionsamplitude und in einem eine Zunahme.

Während bei 5×10^{-8} g/ml Histamin in 5 Versuchen eine Abnahme der Kontraktionsamplitude auftrat, zeigte sich in einem Versuch mit 10^{-7} g/ml Histamin eine Zunahme um 30%. Ein Versuch bedeutet das Verhalten eines Darmstückes; von einem Tier wurden 2-4 Teile des Ileum verwendet. Die durchschnittliche Abnahme der Kontraktionsamplitude der Acetylcholineffekte (5×10^{-8} g/ml) in chloridfreier Tyrode war 25%; bei Histamin (5×10^{-8} g/ml) 30%. Beim Meerschweinchen-Ileum waren sämtliche Effekte in chloridfreier Tyrode in gleicher Stärke abgeschwächt.

In Abb. 2 wurde die Kontraktionsamplitude der Effekte, die von je einem typischen Versuch mit Acetylcholin und Histamin in normaler und chloridfreier Tyrode erhalten wurden, aufgezeichnet.

Die Ergebnisse mit Acetylcholin (5×10^{-8} g/ml) und Histamin (5×10^{-8} bis 10^{-7} g/ml) von 12 Versuchen am Meerschweinchen-Ileum sind in Tabelle 2 und 3 zusammengestellt. Die Zahlen unter "Effekt", z.B. 1 - 11, bedeuten erster bis elfter Effekt.

Der Kontraktionsablauf der Acetylcholin- und Histamineffekte zeigte in chloridfreier Tyrode ein anderes Verhalten als in normaler Tyrode. In normaler

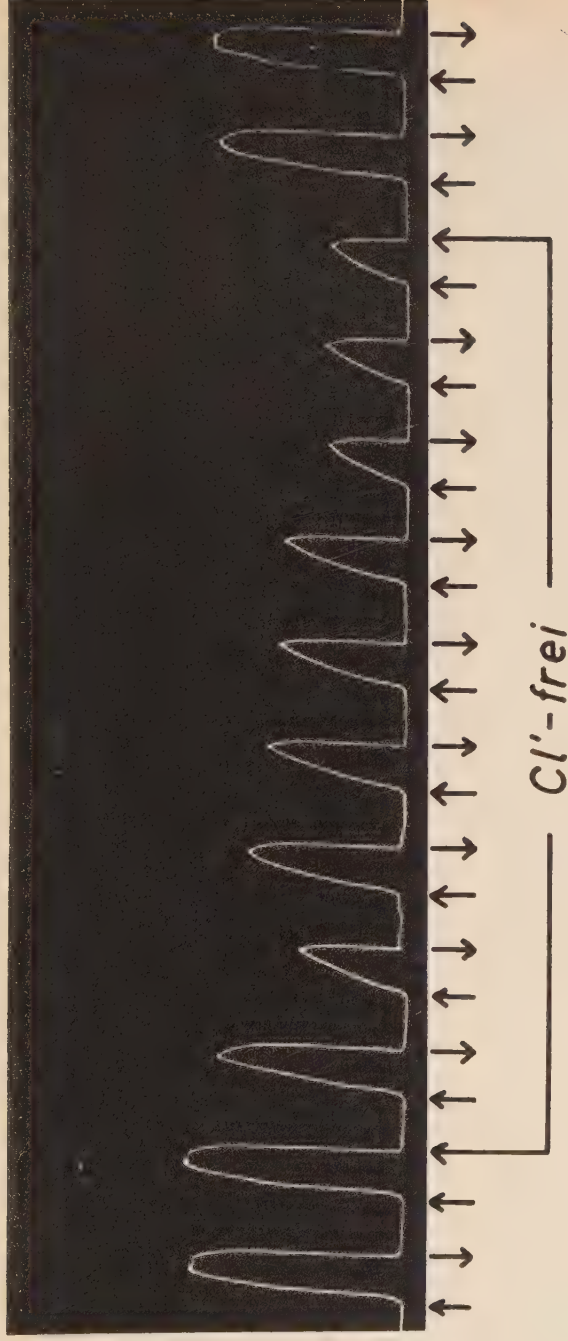


Abb. 1: Meerschweinchen-Ileum in normaler und chloridfreier Tyrodelösung.

Reaktionen auf Acetylcholin 5×10^{-8} g/ml.

↑ = Acetylcholin 5×10^{-8} g/ml

↓ = Badwechsel



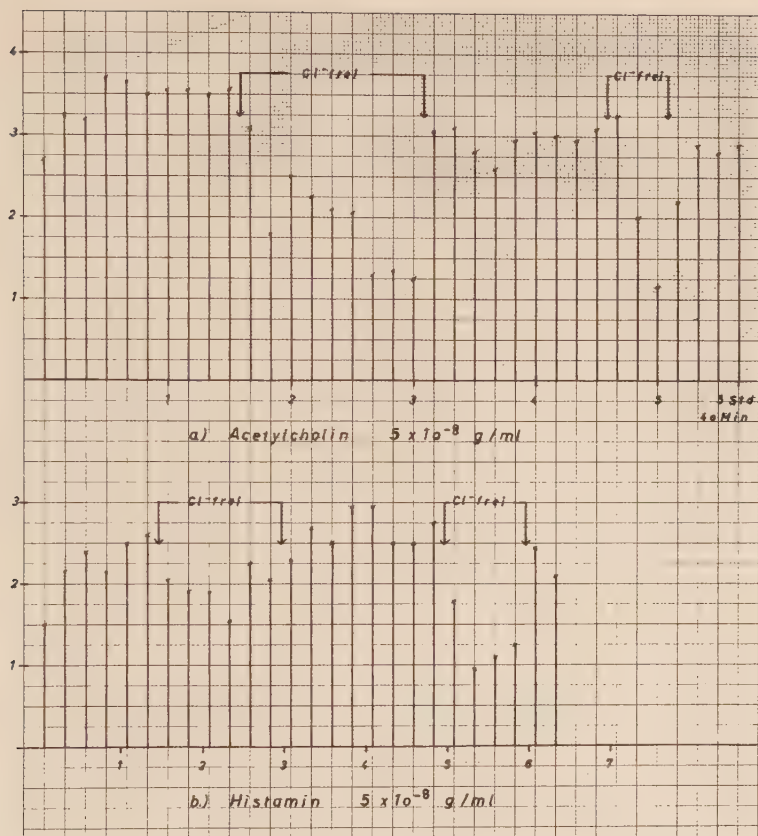


Abb. 2 Kontraktionsamplitude maximaler Acetylcholin- und histamineffekte in normaler und chloridfreier Tyrode.

a.) Acetylcholin 5×10^{-8} g/ml.

b.) Histamin 5×10^{-8} g/ml.

Ordinate = Kontraktionsamplitude in cm.

Abcisse = Zeit in Stunden.

Ein x Zeichen bedeutet ein Effekt.

In chloridfreier Tyrode ist eine Abnahme der Kontraktionsamplitude zu sehen.

Tabelle 2 (Meerschweinchen-Ileum)

	Tyrode			Chloridfreie Tyrode	
	Acetylcholin g/ml	Effekt Nr.	Kontraktionsamplitude in cm (Mittelwert) = 100%	Effekt Nr.	Kontraktionsamplitude in cm (Mittelwert)
Versuch 1	5×10^{-8}	1-11 19-23	4,3 3,0	12-18	2,1
Versuch 2	5×10^{-8}	1-11 19-23	3,1 2,6	12-18	1,6
Versuch 3	5×10^{-8}	1-3 15-21	3,2 3,8	4-14	4,0
Versuch 4	5×10^{-8}	1-3 15-21	1,8 1,7	4-14	1,6
Versuch 5	5×10^{-8}	1-10 20-28 32-35	2,9 2,4 2,3	11-19 29-31	1,7 1,8
Versuch 6	5×10^{-8}	1-10 20-28 32-35	3,4 3,0 2,7	11-19 29-31	2,0 2,1

Durchschnitt = (-) 26

Tabelle 3 (Meerschweinchen-Ileum)

	Tyrode			Chloridfreie Tyrode		
	Histamin g/ml	Effekt Nr.	Kontraktionsamplitude in cm (Mittelwert) = 100%	Effekt Nr.	Kontraktionsamplitude in cm (Mittelwert)	(+) = Zunahme (-) = Abnahme um % (Mittelwert)
Versuch 1	5×10^{-8}	1-5 9	4,0 4,1	6-8	2,2	(-) 47
Versuch 2	5×10^{-8}	1-5 9	1,6 1,3	6-8	0,7	(-) 52
Versuch 3	5×10^{-8}	1-6 13-20 25-26	2,2 2,6 2,3	7-12 21-24	2,0 1,3	(-) 12 (-) 52
Versuch 4	5×10^{-8}	1-6 13-20 25-26	2,4 1,9 1,1	7-12 21-24	1,8 0,7	(-) 16 (-) 50
Versuch 5	5×10^{-8}	1-6 10-14 19-22 26	2,2 2,7 3,1 3,9	7-9 15-18 23-25	2,0 2,8 3,4	(-) 17 (-) 2 (-) 1
Durchschnitt =						(-) 28
Versuch 6	10^{-7}	1-2 6-10 15-18 26	1,5 2,6 2,9 4,1	3-5 11-14 19-21	2,8 3,7 4,3	(+) 35 (+) 35 (+) 14
Durchschnitt =						(+) 28

Tyrode stieg die Kontraktionsamplitude bei der Gabe von Acetylcholin und Histamin in wenigen Sekunden bis einige Millimeter unter den Maximalwert an, dagegen erfolgte in chloridfreier Tyrode ein allmählicher Anstieg (in 2 - 3 Minuten) auf den Maximalwert (siehe Abb. 1).

Wenn Acetylcholin in einer Konzentration von 5×10^{-8} g/ml in Abständen von 15 Minuten am Ileum appliziert wurde, so zeigte sich in den meisten Fällen im Verlauf mehrerer Stunden (bis 6 1/2 Stunden) eine Abnahme der Kontraktionsamplitude um etwa 15%, die in der Auswertung der Ergebnisse berücksichtigt wurde. Die Tabelle 4 zeigt einen solchen Abfall, der in diesem Versuch besonders ausgeprägt ist.

Tabelle 4 (Meerschweinchen-Ileum)

Versuch 1

Tyrode					Chloridfreie Tyrode			
ACH g/ml	Effekt Nr.	Ka in cm	Mittel- wert der Ka in cm	Berechneter Abfall der Ka in cm	Effekt Nr.	Ka in cm	(-)=Ab- nahme um %	Mittelwert der Abnahme um %
5×10^{-8}	1	2,1	4,3	4,1 3,9 3,8 3,6 3,5 3,3 3,1				(-) 43
	2	2,2						
	3	4,1						
	4	4,8						
	5	5,3						
	6	5,2						
	7	4,6						
	8	5,0						
	9	5,0						
	10	4,3						
	11	4,5						
					12	3,5	(-) 15	
					13	2,6	(-) 33	
					14	2,6	(-) 32	
					15	1,8	(-) 50	
					16	2,1	(-) 40	
					17	1,1	(-) 67	
					18	1,1	(-) 65	
	19	1,7	3,0					
	20	2,7						
	21	3,3						
	22	3,7						
	23	3,6						

Ka = Kontraktionsamplitude

ACH = Acetylcholin

Legende zu Tabelle 4: Die Mittelwerte der Effekte 1-11 und 19-23 wurden gebildet, sie betrugen 4,3 und 3,0 cm; es ist also daraus zu ersehen, daß die Kontraktionsamplitude im Laufe der Zeit abnimmt. Die in Spalte 5 aufgeführten Zahlen von 4,1 - 3,1 geben den berechneten Abfall der Kontraktionsamplitude an. Die Differenz der beiden Mittelwerte (Anfangswert: 4,3 cm; Endwert: 3,0 cm) wurde als Abfall der Kontraktionsamplitude angenommen, dieser beträgt in diesem Beispiel 1,3 cm für 8 Effekte, das ergibt pro Effekt 0,16 cm; der Wert 0,16 cm wird von 4,3 cm abgezogen, und man erhält so den berechneten Abfall der Kontraktionsamplitude, der 100% gesetzt wurde; die prozentuale Abnahme der Kontraktionsamplitude in chloridfreier Tyrode wurde dann aus diesen Werten und der in chloridfreier Tyrode gefundenen Kontraktionsamplitude jedes einzelnen Effektes berechnet. Für das Meerschweinchen-Ileum wurde dann daraus der Mittelwert der prozentualen Abnahme oder Zunahme der Kontraktionsamplitude in chloridfreier Tyrode ermittelt.

Kaninchen-Duodenum

Das Duodenum, das dem getöteten Tier sofort entnommen wurde, zeigte zunächst keine Änderung im Tonus, wenn die normale Tyrode das erste Mal mit chloridfreier gewechselt wurde, jedoch stieg der Tonus beim erneuten Hinzufügen normaler Tyrode erheblich an. Setzte man nun wieder chloridfreie Tyrode zu, so kehrte der niedrige Tonus zurück, und später stieg er in normaler Tyrode wieder beträchtlich an usw. (siehe Abb.3).

Das Kaninchen-Duodenum, das 24 Stunden im Kühlschrank aufbewahrt wurde, verhielt sich anders; hier trat sofort nach Umschaltung von normaler auf chloridfreie Tyrode eine Abnahme des Tonus auf, der später wieder in normaler Tyrode auf den Ausgangswert anstieg usw. Diese Tonusänderung war in sämtlichen Versuchen nachweisbar.

Adrenalin wurde in einer Dosis von 10^{-7} g/ml gegeben; die Effekte waren am frisch entnommenen Duodenum zunächst beim ersten Wechsel von normaler auf chloridfreie Tyrode gleich. Wenn jetzt wieder auf normale Tyrode gewechselt wurde, so stieg der Tonus erheblich an und die Adrenalineffekte wurden stärker; später wurden sie in chloridfreier Tyrode wieder schwächer usw. (siehe Abb.3).

Das Duodenum, welches 24 Stunden im Kühlschrank lag, zeigte sofort in normaler Tyrode stärkere Adrenalineffekte als in chloridfreier Tyrode. Mit Acetylcholin, 5×10^{-9} - 10^{-8} g/ml, waren in normaler und chloridfreier Tyrode Kontraktionen in gleicher Stärke auslösbar.

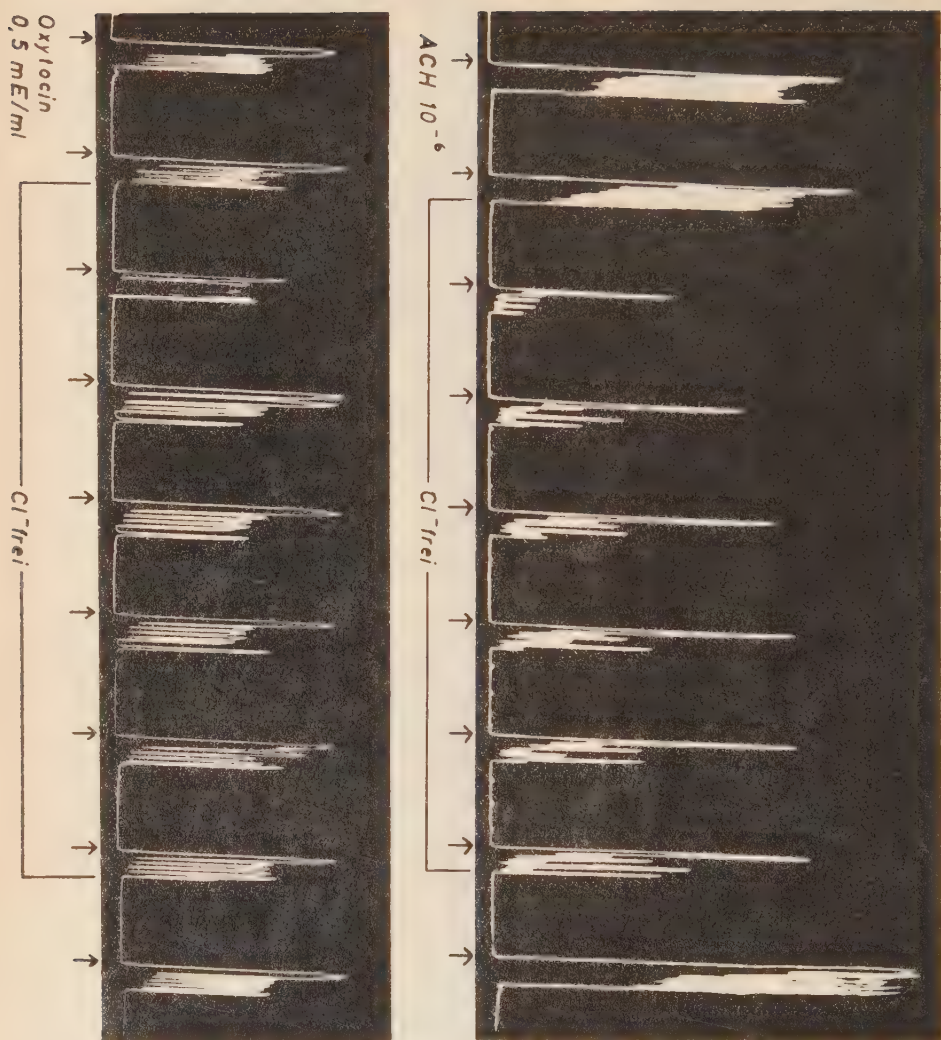
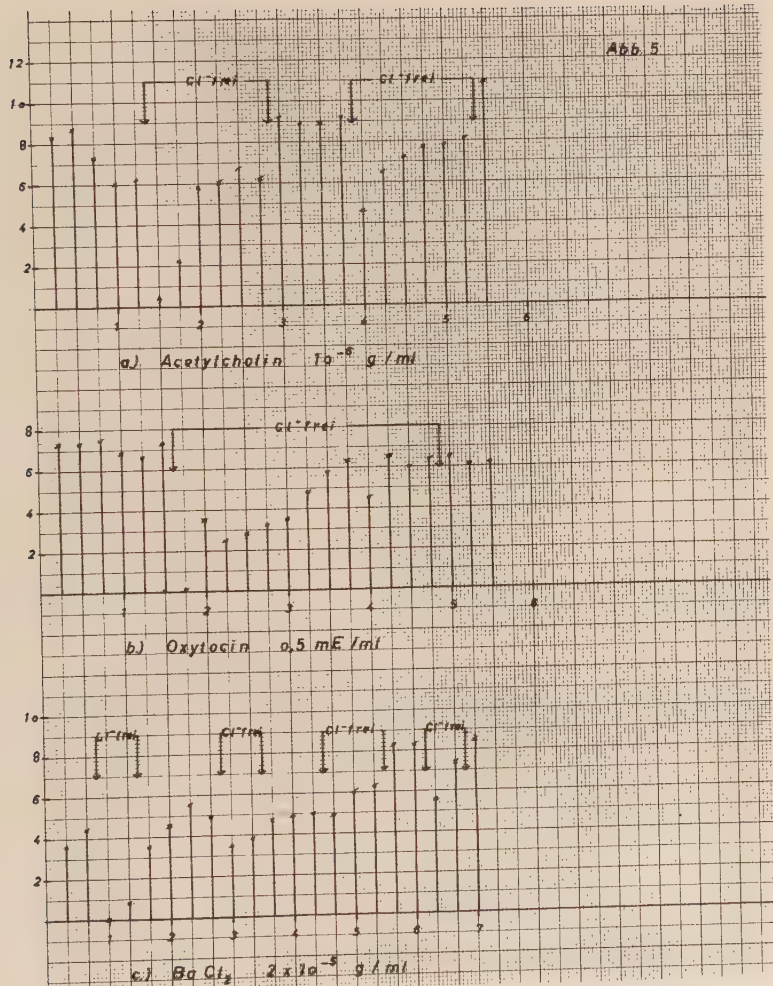


Abb.4: Uterus der Ratte in normaler und chloridfreier Tyrodelösung.
 Reaktionen auf Acetylcholin (10^{-6} g/ml) und Oxytocin (0,5 mE/ml).
 ↑ = Acetylcholin (10^{-6} g/ml) bzw. Oxytocin (0,5 mE/ml)

Abb. 5



Legende zu Abb. 5: Kontraktionsamplitude submaximaler Acetylcholin-, Oxytocin- und Bariumchlorideffekte in normaler und chloridfreier Tyrode.

a.) Acetylcholin 10^{-6} g/ml

b.) Oxytocin 0,5 mE/ml

c.) BaCl₂ 2×10^{-5} g/ml

Ordinate = Kontraktionsamplitude in cm.
Abscisse = Zeit in Stunden.

Ein x Zeichen bedeutet ein Effekt.

In ohloridfreier Tyrode ist eine Abnahme der Kontraktionsamplitude zu sehen.

Uterus der Ratte

In chloridfreier Tyrode waren die Effekte mit Acetylcholin, Oxytocin und Bariumchlorid wie beim Meerschweinchen-Ileum abgeschwächt, es bestand lediglich darin ein Unterschied, daß die ersten Effekte nach dem Umsetzen auf chloridfreie Tyrode schwächer waren als die nachfolgenden. Die Kontraktionsamplitude stieg wieder an, nachdem sie beim Wechsel auf chloridfreie Tyrode sofort stark abgefallen war.

In Abb.5 ist je ein Versuch mit Acetylcholin (10^{-6} g/ml), Oxytocin (0,5 mE/ml) und BaCl_2 (2×10^{-5} g/ml) aufgezeichnet. Ein Versuch wurde jeweils an einem Uterushorn vorgenommen.

In 30% der Fälle trat bei der ersten Applikation submaximaler Dosen von Acetylcholin, Oxytocin und Bariumchlorid in chloridfreier Tyrode des Uterus kein Effekt auf. Außerdem war bei submaximaler Applikation von Acetylcholin und Bariumchlorid in den meisten Fällen im Laufe mehrerer Stunden (6 Std.) eine Zunahme der Kontraktionsamplitude zu verzeichnen, die mit Acetylcholin 50% und bei BaCl_2 60% betrug; die Zunahme wird in der Auswertung berücksichtigt. Die Kontraktionsamplitude bei Oxytocin (0,1 - 1 mE/ml) war auch nach mehreren Stunden in gleicher Stärke ausgebildet.

In Tabelle 5 - 7 sind die Ergebnisse, die mit Acetylcholin, Oxytocin und BaCl_2 erhalten wurden, aufgeführt. Es wurde jeder Effekt in chloridfreier Tyrode prozentual berechnet und der Wert auch angegeben.

Mit Acetylcholin ($1,5 \times 10^{-7}$ - 10^{-6} g/ml) trat in allen Versuchen eine Abnahme der Kontraktionsamplitude auf. Acetylcholineffekte in einer Konzentration von $1,5 - 2 \times 10^{-7}$ g/ml waren in chloridfreier Tyrode stärker abgeschwächt als mit einer Dosis von 10^{-6} g/ml. Es trat in der niedrigen Konzentration sofort nach dem Umsetzen in allen Versuchen kein Effekt auf, bei der höheren Konzentration waren sämtliche Effekte nach dem Spülen mit chloridfreier Tyrode stärker abgeschwächt als die nachfolgenden. Die Abnahme der Kontraktionsamplitude betrug für die ersten Acetylcholineffekte (10^{-6} g/ml) in chloridfreier Tyrode durchschnittlich 65%, für die Effekte nach 20 Minuten 40%, nach 35 Minuten 25%, nach 80 Minuten 25%. Die Effekte 3 - 6, die 35 bis 80 Minuten nach dem Wechsel auf chloridfreie Tyrode vorgenommen wurden, hatten die gleiche prozentuale Abnahme der Kontraktionsamplitude. In $1,5 - 2 \times 10^{-7}$ g/ml Acetylcholin trat in chloridfreier Tyrode wie erwähnt beim ersten Effekt eine 100%-Hemmung der Kontraktionsamplitude auf, der 2. Effekt nach 20 Minuten war im Durchschnitt um 45% und nach 35 Minuten der 3. Effekt um 65% abgeschwächt.

BaCl₂ in einer Konzentration von $2 \cdot 10^{-5}$ g/ml zeigte ein ähnliches Verhalten wie Acetylcholin. Bei 3 von 4 Versuchen war beim ersten Wechsel von normaler auf chloridfreie Tyrode eine 100%-Hemmung der Kontraktionsamplitude zu sehen, in dem einen eine Abnahme um 50%. Die ersten Effekte waren auch mit BaCl₂ in chloridfreier Tyrode stärker abgeschwächt als die nachfolgenden, die Abnahme der Kontraktionsamplitude betrug für die ersten Effekte durchschnittlich 85%, für die 2. 35%, die 3. 30% und 4. Effekte 35%.

Oxytocin wurde in einer Konzentration von 0,1 - 1 mE/ml am Uterus der Ratte verabreicht. In chloridfreier Tyrode trat beim ersten Wechsel in der Mehrzahl der Fälle eine Abnahme der Kontraktionsamplitude um durchschnittlich 35% auf. Fünf Versuche wurden durchgeführt; in 3 Versuchen war die Kontraktionsamplitude des 2. - 5. Effektes in chloridfreier Tyrode höher als in normaler Tyrode, nachdem beim ersten Wechsel auf chloridfreie Tyrode eine Abnahme der Kontraktionsamplitude auftrat. Es wurden für die 3 Versuche folgende Werte für die Effekte 1 - 6 gefunden:

1. (-) 25%, 2. (+) 10%, 3. (+) 15%, 4. (+) 15%, 5. (+) 20%,
6. 0%.

In 2 Versuchen mit Oxytocin waren sämtliche Effekte in chloridfreier Tyrode abgeschwächt, die Kontraktionsamplitude fiel zunächst beim Wechsel auf chloridfreie Tyrode stark ab (um 95%) und stieg dann kontinuierlich im Laufe von 2 Stunden bis auf eine Abnahme um 10% an, diese erreichte Höhe blieb dann bis zum Umsetzen auf normale Tyrode, die nach einer weiteren Stunde gegeben wurde, konstant. Für die Effekte 1 - 9 wurde folgende Abnahme der Kontraktionsamplitude berechnet:

1. (-) 95%, 2. (-) 75%, 3. (-) 80%, 4. (-) 65%, 5. (-) 50%,
6. (-) 35%, 7. (-) 20%, 8. (-) 35%, 9. (-) 10%. Der 13. Effekt nach 3 Stunden war um 5% abgeschwächt.

Tabelle 5 (Uterus der Ratte)

	Tyrode			Chloridfreie Tyrode	
	Acetylcholin g/ml	Effekt Nr.	Kontr. Ampl. in cm (Mittelw.)=100%	Effekt Nr.	(-) = Abnahme (+) = Zunahme um %
Versuch 1	$1,5 \times 10^{-7}$	1-4	4,5	5	(-) 100
		7	4,3	6	(-) 73
	2×10^{-7}	8-12	4,0	13	(-) 100
		15-21	4,5	14	(-) 100
				22	(-) 100
				23	(-) 4
		25	6,3	24	(-) 100
Versuch 2	$1,5 \times 10^{-7}$	1-4	6,3	5	(-) 100
				6	(-) 7
				7	(+) 5
	2×10^{-7}	8	5,0		
		9-13	4,2	14	(-) 100
		16-22	5,1	15	(-) 100
				23	(-) 100
				24	0
		26	6,5	25	(-) 100
Versuch 3	10^{-6}	1-5	8,6	6	(-) 84
				7	(-) 46
				8	(-) 35
				9	(-) 22
				10	(-) 28
				11	(-) 29
		12-15	9,5	16	(-) 28
				17	(-) 20
				18	(-) 20
				19	(-) 23
				20	(-) 17
		22	12,1	21	(-) 19

Tabelle 5 (Fortsetzung)

	Tyrode			Chloridfreie Tyrode	
	Acetylcholin g/ml	Effekt Nr.	Kontr. Ampl. in cm (Mittelw.)=100%	Effekt Nr.	(-) = Abnahme (+) = Zunahme um %
Versuch 4	10^{-6}	1-5	7,3	6	(-) 95
				7	(-) 72
				8	(-) 28
				9	(-) 28
				10	(-) 22
		12-15	9,1	11	(-) 30
				16	(-) 50
				17	(-) 33
				18	(-) 27
				19	(-) 24
				20	(-) 25
				21	(-) 24
		22	11,0		

Tabelle 6 (Uterus der Ratte)

	Tyrode			Chloridfreie Tyrode	
	Oxytocin mE/ml	Effekt Nr.	Kontraktionsampl. in cm (Mittelw.) = 100 %	Effekt Nr.	(-) = Abnahme (+) = Zunahme um %
Versuch 1	1	1-3	5,9	4	(+) 17
	0,5	6-8	3,8	5	(+) 11
				9	(-) 73
				10	(-) 19
				11	0
		12-14	3,7	15	(-) 37
				16	(+) 22
				17	(+) 18
				18	(+) 14
				19	(+) 41
				20	(+) 3
	0,1	21	3,6		
		22-24	3,0	25	(-) 24
				26	(+) 6
				27	(+) 20
				28	(-) 2
		29	3,4		
Versuch 2	1	1-3	6,4	4	(+) 16
	0,5	6-8	5,5	5	(+) 13
				9	(-) 33
				10	(+) 3
				11	(+) 8
		12-14	5,5	15	(-) 23
				16	(+) 3
				17	(+) 1
				18	(-) 3
				19	(-) 4
	0,1	21	5,5	20	(-) 3
		22-24	3,5	25	(-) 4
				26	(+) 34
				27	(+) 49
				28	(+) 58
		29	2,6		

Tabelle 6 (Fortsetzung)

	Tyrode			Chloridfreie Tyrode	
	Oxytocin mE/ml	Effekt Nr.	Kontraktionsampl. in cm (Mittelw.)=100 %	Effekt Nr.	(-) = Abnahme (+) = Zunahme um %
Versuch 3	0,5	1-6	7,1	7	(-) 93
				8	(-) 51
				9	(-) 64
				10	(-) 61
				11	(-) 55
				12	(-) 52
				13	(-) 33
				14	(-) 19
				15	(-) 11
				16	(-) 36
				17	(-) 9
				18	(-) 16
				19	(-) 10
		20	6,2		
Versuch 4	0,1	1-5	6,1	6	(-) 100
				7	(-) 98
				8	(-) 97
				9	(-) 74
				10	(-) 49
				11	(-) 23
				12	(-) 7
				13	(-) 47
				14	(-) 14
				15	0
				16	0
				17	0
				18	(-) 5
		19-21	8,6		
Versuch 5	0,5	1-2	4,4	3	(-) 48
				4	(+) 6
				5	(+) 5
				6	(-) 20
		7	2,7		

Tabelle 7 (Uterus der Ratte)

	Tyrode			Chloridfreie Tyrode	
	BaCl ₂ g/ml	Effekt Nr.	Kontraktionsampl. in cm (Mittelw.) = 100 %	Effekt Nr.	(-) = Abnahme (+) = Zunahme um %
Versuch 1	2 x 10 ⁻⁵	1-2	4,0	3	(-) 100
		5-7	5,0	4	(-) 83
				8	(-) 29
				9	(-) 23
		10-12	5,0	13	(-) 15
		16-17	8,3	14	(-) 9
				15	(-) 15
				18	(-) 32
20	8,5	19	(-) 10		
Versuch 2	2 x 10 ⁻⁵	1-2	6,1	3	(-) 100
		5-7	8,3	4	(-) 88
				8	(-) 52
				9	(-) 16
		10-12	7,7	13	(-) 26
		16-17	9,9	14	(-) 3
				15	(-) 16
				18	(-) 23
20	9,4	19	(-) 7		
Versuch 3	2 x 10 ⁻⁵	1-2	3,1	3	(-) 100
		8-10	2,8	4	(-) 94
				5	(-) 90
				6	(-) 90
				7	(+) 58
Versuch 4	2 x 10 ⁻⁵	1-2	3,7	3	(-) 50
		8-12	5,4	4	(-) 37
				5	(-) 22
				6	(-) 2
				7	(+) 9
				13	(-) 14
				14	(-) 12
				15	(-) 10
17	6,4	16	(-) 10		

Am Uterus und Meerschweinchen-Ileum wurde in den ersten 6 Versuchen als chloridfreie Tyrode eine Lösung verwendet, in der nur NaCl und KCl durch Natriummethylsulfat und KHCO_3 ersetzt wurden. In den folgenden Versuchen wurden dann in der chloridfreien Tyrode zusätzlich CaCl_2 und MgCl_2 durch $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ und $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2$ substituiert. Um festzustellen, ob isolierte Organe in einer Tyrode, in der CaCl_2 und MgCl_2 durch eine äquimolare Konzentration von $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ und $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2$ ersetzt wurden, in gleicher Weise reagieren, wurden 2 Versuche durchgeführt, in denen Acetylcholin (10^{-6} g/ml) in beiden Lösungen gegeben wurde. Aus den Ergebnissen in Tabelle 8 ist zu ersehen, daß die Kontraktionsamplitude die gleiche Höhe hat. Damit ist gezeigt, daß die geringen Mengen an Nitrationen keinen Einfluß auf die Kontraktionsamplitude des Uterus haben.

Tabelle 8 (Uterus der Ratte)

	Tyrode			Chloridfreie Tyrode		
	Acetylcholin g/ml	Effekt Nr.	Ka in cm (Mittelwert) = 100 %	Effekt Nr.	Ka in cm (Mittelw.)	Abnahme um %
Versuch 1	10^{-6}	1-3	11,5	4-6	10,5	2
		7-8	10,1			
Versuch 2	10^{-6}	1-3	11,4	4-6	10,5	2
		7-8	10,1			

Ka = Kontraktionsamplitude

Meerschweinchen-Vorhof

Der spontan schlagende Meerschweinchen-Vorhof zeigte eine Zunahme der Kontraktionsamplitude um durchschnittlich 30%, wenn die normale Tyrode durch chloridfreie ersetzt wurde; die chloridfreie Tyrode wirkte also positiv inotrop am Meerschweinchen-Vorhof (siehe Tabelle 9). In wenigen Fällen schlug der Vorhof in chloridfreier Tyrode unregelmäßig.

Tabelle 9 (Meerschweinchen-Vorhof)

	Tyrode	Chloridfreie Tyrode	
	Ka in cm	Ka in cm nach 5 Min.	Zunahme um %
Versuch 1	2,5	3,5	40
Versuch 2	3,2	4,4	38
	4,5	6,0	33
	3,9	5,0	28
	3,6	4,7	31
	3,5	4,6	31
Versuch 3	3,0	3,3	10
Versuch 4	1,1	1,5	36

Durchschnitt = 31 %

Ka = Kontraktionsamplitude

Unmittelbar nach dem Umsetzen von normaler auf chloridfreie Tyrode trat eine Abnahme der Frequenz des spontan schlagenden Meerschweinchen-Vorhofs auf, die sich im Laufe einiger Minuten wieder normalisierte (Tabelle 10).

Tabelle 10 (Meerschweinchen-Vorhof)

		Frequenz - Schl. / Min	
	Tyrode		Chloridfreie Tyrode
Versuch 1		125 →	110
		122 →	114
	116, 118, 124, 128	←	112
		118 →	110, 114
Versuch 2		126 →	116
		126 ←	116
Versuch 3		116 →	110, 116
		116 ←	132
		126 →	110
		104 ←	102
Versuch 4		130 →	130, 124, 142
Versuch 5		142 →	138, 130, 146, 142, 142, 136
		120 →	138, 140
		120 ←	134
Versuch 6	142, 134	→	134
Versuch 7		156 →	156

Adrenalin in einer Konzentration von 10^{-8} g/ml zeigte in normaler Tyrode eine Zunahme der Kontraktionsamplitude um 20%, in chloridfreier eine solche von 10%, bei Adrenalin, 5×10^{-8} g/ml, betrug die Zunahme 45% in normaler und 35% in chloridfreier Tyrode.

Acetylcholin erzeugte in normaler Tyrode bei einer Dosis von 10^{-8} g/ml eine Abnahme der Kontraktionsamplitude um 30% und in chloridfreier Tyrode um 20%, mit Acetylcholin, 5×10^{-8} g/ml, war die Abnahme in normaler Tyrode 75% und in chloridfreier 65%.

Tabelle 11 (Meerschweinchen-Vorhof)

Tyrode				Chloridfreie Tyrode		
Adrenalin g/ml	Kontraktionsamplitude		Zunahme um %	Kontraktionsamplitude		Zunahme um %
	vor Adr	nach Adr (Maximum)		vor Adr	nach Adr (Maximum)	
10^{-8}	2,8	4,0	43	3,9	4,5	15
	2,4	2,6	8	4,7	5,3	13
	3,1	4,1	32	5,8	6,3	9
	3,4	4,1	21			
	4,2	4,5	7			
	4,2	4,7	12			
Durchschnitt =			21	Durchschnitt = 12		
5×10^{-8}	3,9	5,6	44	5,0	6,9	38
	3,6	5,2	44	4,9	6,3	29
Durchschnitt =			44	Durchschnitt = 34		

Kontraktionsamplitude in cm

Adr = Adrenalin

Tabelle 12 (Meerschweinchen-Vorhof)

ACH	Tyrode			Chloridfreie Tyrode		
	Kontraktionsamplitude		Abnahme um %	Kontraktionsamplitude		Abnahme um %
	vor ACH	nach ACH (Maximum)		vor ACH	nach ACH (Maximum)	
10 ⁻⁸	3,0	1,3	57	4,4	3,0	32
	2,3	1,3	43	4,7	4,0	15
	2,9	2,0	31	5,9	4,2	29
	3,5	2,4	31	4,9	3,9	20
	4,3	2,0	53	4,9	4,4	10
	4,3	2,5	42			
	3,8	2,8	26			
	3,6	2,5	31			
	3,9	3,2	18			
	3,6	3,0	17			
	3,6	3,4	6			
	3,5	2,9	17			
Durchschnitt = 31			Durchschnitt = 21			
5 x 10 ⁻⁸	3,5	0,7	80	4,7	1,2	74
	3,5	0,9	74	4,7	2,0	57
				4,6	1,8	61
Durchschnitt = 77			Durchschnitt = 64			

Kontraktionsamplitude in cm

ACH = Acetylcholin

Strophanthin in einer Dosis von 5×10^{-7} g/ml erzeugte in einem Versuch in den ersten 12 Minuten eine Zunahme der Kontraktionsamplitude, von der 12. Minute an trat aber dann ein kontinuierlicher Abfall der Kontraktionsamplitude auf - eine Hebung der Fußpunkte, die für eine Schädigung sprach - bis das Herz dann stehenblieb und trotz mehrmaligem Spülen und Abwarten mehrerer Stunden nicht mehr zum Schlagen gebracht werden konnte.

Strophanthidin und Digitoxigenin waren im Gegensatz zu Strophanthin auswaschbar; mit diesen Substanzen konnten hintereinander mehrere Effekte an einem Vorhof gesetzt werden. Es ist allerdings zu erwähnen, daß Strophan-

thidin und Digitoxigenin schlecht auswaschbar sind; es wurde deshalb innerhalb 10 Minuten 6 x gespült.

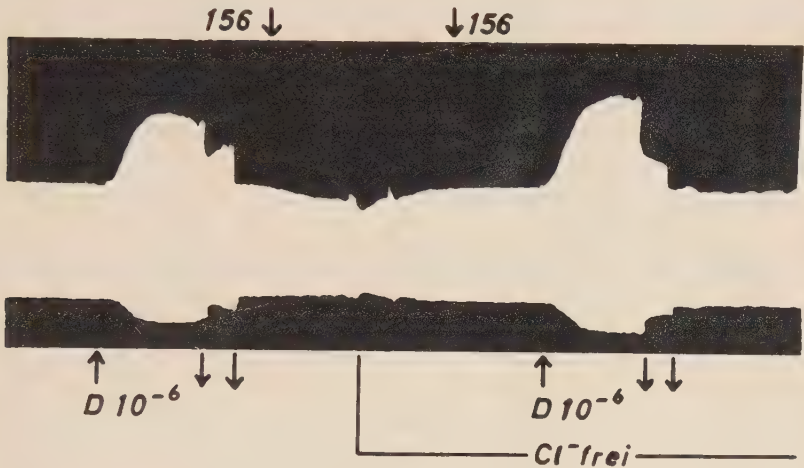


Abb. 6: Meerschweinchen-Vorhof in normaler und chloridfreier Tyrodelösung. Reaktionen auf Digitoxigenin 10^{-6} g/ml.

↑ D = Digitoxigenin 10^{-6} g/ml
↓ = Badwechsel
↓ 156 = Frequenz Schl./Min.

Weiterhin ist bemerkenswert, daß mit Strophanthidin nicht beliebig oft eine positiv inotrope Wirkung auszulösen war. Wenn Strophanthidin in einer Konzentration von $2,5 - 5 \times 10^{-6}$ g/ml 20 - 30 Minuten nach dem Auswaschen des vorherigen Effektes gegeben wurde, so war in der Mehrzahl der Fälle keine oder im Verhältnis zu anderen Effekten eine nur schwach positiv inotrope Wirkung zu sehen. Es mußte also nach dem Auswaschen des vorherigen Effektes über 30 Minuten gewartet werden, wenn Strophanthidin voll zur Wirkung kommen sollte. Mit Digitoxigenin (10^{-6} g/ml) konnten gleich hohe Effekte nach einer Pause von 10 - 15 Minuten hervorgerufen werden.

Eine Änderung in der Frequenz des spontan schlagenden Meerschweinchen-Vorhofs war unter Strophanthidin und Digitoxigenin nicht nachweisbar, in einigen Fällen schlug der Vorhof unter Strophanthidin und Digitoxigenin unregelmäßig.

Bei Strophanthidin in einer Konzentration von 5×10^{-6} g/ml trat schon, nach-

dem in den ersten 5 Minuten eine positiv inotrope Wirkung zu sehen war, bei weiterer Einwirkung eine allmähliche Abnahme der Kontraktionsamplitude mit Hebung der Fußpunkte auf, die für eine Schädigung des Vorhofs kennzeichnend ist. Wenn Strophanthidin in einer Konzentration von 5×10^{-6} g/ml länger als 25 Minuten einwirkte, so kam eine so starke Schädigung zustande, daß der Vorhof stehenblieb. Die Schädigung war aber bei Strophanthidin im Gegensatz zu Strophanthin reversibel; nach ungefähr 2 Stunden fing der Vorhof wieder an zu schlagen; allerdings war eine Abnahme der Kontraktionsamplitude um ca. 50% zu verzeichnen.

Strophanthidin wurde in einem Dosenbereich von 10^{-8} - 5×10^{-6} g/ml gegeben; eine Konzentration von 10^{-7} g/ml zeigte die erste positiv inotrope Wirkung. Der Wirkungsbeginn von Digitoxigenin lag ebenfalls bei 10^{-7} g/ml; die stärkste Dosis, die appliziert wurde, war 2×10^{-6} g/ml.

Strophanthidin in einer Konzentration von $2,5 \times 10^{-6}$ g/ml zeigte in normaler und chloridfreier Tyrode eine Zunahme der Kontraktionsamplitude um 30%. In einer Konzentration von 5×10^{-6} g/ml Strophanthidin war die Kontraktionsamplitude in normaler um 50% und in chloridfreier Tyrode um 40% erhöht (siehe Tabelle 13).

Mit Digitoxigenin in einer Konzentration von 5×10^{-7} g/ml war eine Zunahme der Kontraktionsamplitude in normaler Tyrode um 25% und in chloridfreier Tyrode um 20% zu verzeichnen. Digitoxigenin in einer Dosis von 10^{-6} g/ml zeigte in normaler Tyrode eine Zunahme um 75% und in chloridfreier um 95% (siehe Tabelle 14).

Butallylonal (Pernocton) in einer Dosis von 10^{-4} g/ml schädigte den Vorhof, nach 8 Minuten trat eine Abnahme der Kontraktionsamplitude um 55% auf. Strophanthidin und Digitoxigenin zeigten jetzt eine stärker positiv inotrope Wirkung. Strophanthidin und Digitoxigenin wurden, nachdem Butallylonal 8-12 Minuten auf den Vorhof eingewirkt hatte, ohne Ausspülung des Butallylonal in das Organbad gegeben. Strophanthidin (5×10^{-6} g/ml) rief jetzt eine Zunahme der Kontraktionsamplitude um 400% hervor, die Wirkung von Strophanthidin war am geschädigten Vorhof im Gegensatz zum nicht geschädigten um ca. das 8-fache stärker. In gleicher Weise verhielt sich Digitoxigenin (5×10^{-7} g/ml). In chloridfreier Tyrode war mit Butallylonal die gleiche Schädigung zu erzeugen; auch hier trat mit Strophanthidin und Digitoxigenin eine stärker positiv inotrope Wirkung auf.

Tabelle 13 (Meerschweinchen-Vorhof)

Stroph g/ml	Tyrode			Chloridfreie Tyrode		
	Kontraktionsamplitude vor Stroph	5 Min nach Stroph	Zunahme um %	Kontraktionsamplitude vor Stroph	5 Min nach Stroph	Zunahme um %
10^{-8}	3,0	3,1	3	3,4	3,6	6
10^{-8}				3,7	3,8	3
Durchschnitt = 3				Durchschnitt = 5		
10^{-7}	3,2	3,3	3			
2×10^{-7}	2,7	2,9	7			
3×10^{-7}	2,7	2,9	7			
4×10^{-7}	2,7	2,8	4			
10^{-6}	2,6	3,1	19			
2×10^{-6}	2,6	3,3	27			
3×10^{-6}	2,6	3,5	35			
$2,5 \times 10^{-6}$	2,5	3,4	36	2,1	2,5	19
$2,5 \times 10^{-6}$	3,3	3,8	15	1,3	1,8	38
$2,5 \times 10^{-6}$	2,1	2,8	33			
Durchschnitt = 28				Durchschnitt = 29		
5×10^{-6}	2,2	2,8	27	1,5	2,0	33
5×10^{-6}	2,0	2,8	40	1,6	2,0	25
5×10^{-6}	0,8	1,4	75	1,6	1,8	13
5×10^{-6}	1,4	2,3	64	3,3	4,4	33
5×10^{-6}				1,2	2,4	100
Durchschnitt = 52				Durchschnitt = 41		

Stroph = Strophanthidin

Kontraktionsamplitude in cm

Tabelle 14 (Meerschweinchen-Vorhof)

Digit g/ml	Tyrode			Chloridfreie Tyrode		
	Kontraktionsamplitude		Zunahme um %	Kontraktionsamplitude		Zunahme um %
	vor Digit	5 Min nach Digit		vor Digit	5 Min nach Digit	
10^{-7}	4,5	4,5	0			
2×10^{-7}	2,6	2,7	4			
3×10^{-7}	2,3	2,7	17			
4×10^{-7}	2,1	2,7	29			
5×10^{-7}	3,8	4,6	21	2,2	2,6	18
5×10^{-7}	4,3	4,9	14			
5×10^{-7}	2,6	3,1	19			
5×10^{-7}	2,4	3,2	33			
5×10^{-7}	1,3	1,8	38			
5×10^{-7}	2,0	2,5	25			
5×10^{-7}	3,6	3,7	3			
5×10^{-7}	2,8	3,7	32			
5×10^{-7}	3,4	4,2	24			
Durchschnitt =			23	Durchschnitt = 18		
10^{-6}	2,3	3,3	43	1,7 1,8 1,6	3,6 3,2 3,2	112 78 100
10^{-6}	1,8	3,2	78			
10^{-6}	1,7	3,1	82			
10^{-6}	1,0	2,7	170			
10^{-6}	3,9	4,9	26			
10^{-6}	3,1	4,5	45			
Durchschnitt =			74	Durchschnitt = 97		
2×10^{-6}	2,0	2,6	30			
2×10^{-6}	3,1	4,2	35			
2×10^{-6}	3,1	4,1	32			
Durchschnitt =			32			

Digit = Digitoxigenin

Kontraktionsamplitude in cm

Froschherz nach Straub

Das Froschherz nach Straub zeigte eine vorübergehend positiv inotrope Wirkung in chloridfreier Tyrode; die Kontraktionsamplitude stieg allmählich an und erreichte nach etwa 15 Minuten ein Maximum von durchschnittlich 15%, um dann wieder kontinuierlich auf den Ausgangswert abzufallen (siehe Abb. 7 und Tabelle 15). Das Froschherz schlug genau wie in normaler Tyrode auch in chloridfreier mehrere Stunden.

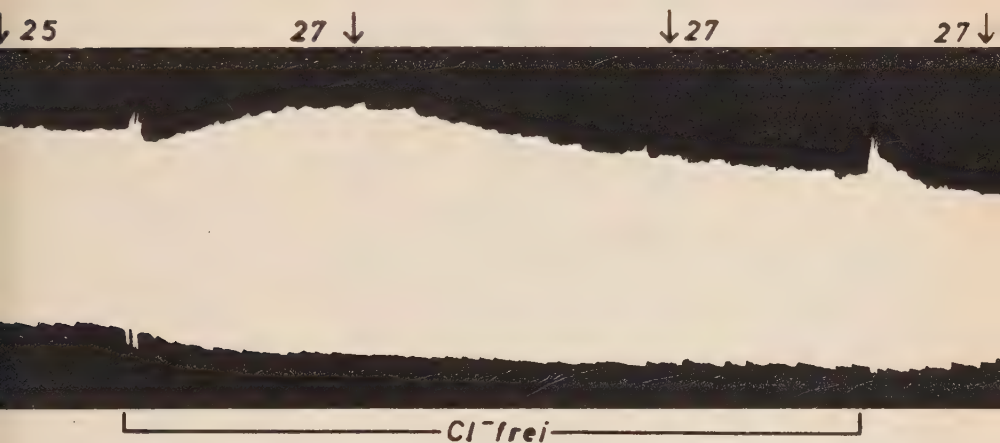


Abb. 7: Froschherz nach Straub in normaler und chloridfreier Tyrode.

↓ 25 = Frequenz Schl./Min.

Tabelle 15 (Froschherz nach Straub)

	Tyrode	Chloridfreie Tyrode	
	Kontraktionsamplitude in cm	Kontraktionsamplitude nach 15 Min	Zunahme um %
Versuch 1	1,8	1,9	6
Versuch 2	2,9	3,7	28
Versuch 3	3,7	3,9	5
	2,7	4,0	48
	2,9	3,4	17
Versuch 4	3,2	3,6	13
	2,6	3,2	23
	2,5	3,0	20
Versuch 5	3,6	3,6	0
Versuch 6	3,3	3,5	6

Durchschnitt = 17

Die Frequenz fiel in chloridfreier Tyrode unmittelbar nach dem Umsetzen ab und stieg dann wieder allmählich bis auf den Wert in normaler Tyrode an (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16 (Froschherz nach Straub) Frequenz - Schl./Min.

Tyrode	Chloridfreie Tyrode
Versuch 1	
27, 27, 25, 25, →	27, 27,)
28, 27, 27, ←	27 ←---
Versuch 2	
49, 49, →	49, 48
Versuch 3	
35, 35, →	32, 24, 24,)
32, 34, 28, 25, ←	24, ←-----
36, →	28, 29,)
(31, 31, 32, ←	29, ←-
-----→31,	→ 28, 28, 29
Versuch 4	
43, 40, →	35, 29, 29, 35, 36, 37, 36, 35, 35, 35,)
(27, 28, 30, 33, 38, 40, 47, 42, 40, 40, ←	35, ←-----
-----→ 27,	→ 33, 32, 33, 34,)
32, ←	34 ←-----
Versuch 5	
48, →	34, 37,)
(46, 46, 46, 46, 46, 49, ←	37, ←---
-----→46,	→ 33, 35, 37, 44, 43, 42,)
(47, 47, 45, 44, 43, ←	42, ←-----
-----→47,	→ 39, 32, 36, 39, 42, 41, 42, 42, 41, 37, 38, 36, 36,)
(46, 46, 46, 46, 46, 47, ←	36, ←-----
-----→46,	→ 42, 34, 32, 35, 39, 46, 48, 50, 51, 51, 49, 51, 48,)
63, 58, 61, 59, 60, 60, 62, 61, 53, ←	48, ←-----

Adrenalin in einer Konzentration von 5×10^{-8} g/ml zeigte in normaler Tyrode eine Zunahme der Kontraktionsamplitude um 135% und in chloridfreier um 80%. Mit Acetylcholin (5×10^{-9} g/ml) war in normaler und chloridfreier Tyrode eine gleich starke Hemmung (um 45%) hervorzurufen (siehe Tabelle 18).

Tabelle 17 (Froschherz nach Straub)

Tyrode				Chloridfreie Tyrode		
Adrenalin g/ml	Kontraktionsamplitude		Zunahme um %	Kontraktionsamplitude		Zunahme um %
	vor Adrenalin	nach Adrenalin (Maximum)		vor Adrenalin	nach Adrenalin (Maximum)	
10^{-7}	2,0	2,5	25	2,0	2,6	30
5×10^{-8}	2,4	4,7	96	3,1	5,0	61
5×10^{-8}	2,5	4,9	96	3,0	5,8	93
5×10^{-8}	1,5	4,7	213	2,2	5,5	150
5×10^{-8}	1,5	4,9	227	2,8	3,3	18
5×10^{-8}	2,2	3,2	45			

Durchschnitt = 135

Durchschnitt = 81

Tabelle 18 (Froschherz nach Straub)

Tyrode				Chloridfreie Tyrode		
Acetyl- cholin g/ml	Kontraktionsamplitude		Abnahme um %	Kontraktionsamplitude		Abnahme um %
	vor ACH	nach ACH (Maximum)		vor ACH	nach ACH (Maximum)	
10^{-9}	3,6	2,8	22			
5×10^{-9}	4,0	3,3	17	3,6	2,2	39
5×10^{-9}	4,7	3,1	34	3,1	2,5	19
5×10^{-9}	3,6	2,6	28	3,2	2,3	28
5×10^{-9}	4,3	3,1	28	3,0	2,0	33
5×10^{-9}	5,0	3,0	40	2,7	0,7	74
5×10^{-9}	2,7	1,0	63	3,0	1,5	50
5×10^{-9}	2,4	0,3	87	3,2	2,3	28
5×10^{-9}	2,6	1,3	50	2,6	0,4	85
5×10^{-9}	2,8	1,5	46	2,7	1,3	52
5×10^{-9}				2,6	1,6	38

Durchschnitt = 44

Durchschnitt = 45

ACH = Acetylcholin

Kontraktionsamplitude in cm

M.rectus abd. des Frosches

Die Verkürzung bei 10^{-6} und 10^{-5} g/ml Acetylcholin war in chloridfreier Tyrode um 10% gesteigert (siehe Tabelle 19). Eine Änderung des Tonus fand beim Wechsel von normaler auf chloridfreie Tyrode nicht statt.

Tabelle 19 (Froschrectus)

	Tyrode			Chloridfreie Tyrode		
	ACH g/ml	Effekt	Kontraktionsampl. in cm (Mittelw.)=100 %	Effekt	Kontraktionsampl. in cm (Mittelw.)	Zunahme um %
Versuch 1	10^{-6}	1-3	3,0	4-6	3,0	7
		7-9	2,6	10-11	2,7	6
Versuch 2	10^{-6}	1-3	3,3	4-6	3,3	6
		7-9	2,9	10-11	3,4	15
Versuch 3	10^{-6}	1-3	2,7	4-6	2,8	8
		7-8	2,4	9	3,1	25
Versuch 4	10^{-6}	1-3	3,4	4-6	3,5	7
		7-8	3,2	9	3,6	13

Durchschnitt = 11

Versuch 5	10^{-5}	1-3	2,3	4-5	2,4	5
Versuch 6	10^{-5}	1-3	2,4	4-5	2,7	15

Durchschnitt = 10

ACH = Acetylcholin

Kontraktionsampl. = Kontraktionsamplitude

BESPRECHUNG DER VERSUCHSERGEBNISSE

In der Einleitung wurden von einem Chloridersatz-Ion 3 Eigenschaften gefordert, nämlich Einwertigkeit, chemische und biologische Indifferenz und Impermeabilität der Zellmembran gegenüber diesem Ion. Für das Methylsulfat-Ion ergibt sich die Wertigkeit und chemische Indifferenz (z. B. keine Bindung von Ca^{++}) unter den experimentellen Bedingungen aus der chemischen Konstitution. Eine Impermeabilität der Zellwand gegenüber Methylsulfat-Ionen ist exakt nur für den Skelettmuskel nachgewiesen (Hutter und Noble), kann aber auf Grund der Kenntnisse über Molekülgröße und Zellmembrandurchlässigkeit auch für das Herzgewebe und den glatten Muskel angenommen werden. Schwieriger ist der Nachweis der biologischen Indifferenz zu führen, diese kann eigentlich nur der Gesamtheit der vorliegenden Befunde entnommen werden.

Mit Ausnahme der Publikation von Goodford und Ing liegt keine Untersuchung über die Wirkung eines Chlorid-Ersatzes, der den oben gestellten physiko-chemischen Bedingungen entspricht, auf das Verhalten glatter Muskulatur vor. Goodford und Ing fanden bei Überführung von Darmmuskulatur in eine physiologische Salzlösung, deren Chlorid-Ionen durch Äthylsulfonat-Ionen substituiert waren, einen langdauernden Tonusanstieg und ein Refraktärsein gegenüber stimulierenden Acetylcholkonzentrationen. Dieses Verhalten glatter Muskulatur konnten wir bei Aufenthalt unserer Versuchsobjekte (Darm- und Uterusmuskulatur) in chloridfreier, methylsulfat-substituierter Tyrodelösung nicht feststellen. Der Tonus änderte sich nicht, nur bei länger aufbewahrten Duodenum-Stücken vom Kaninchen traten mäßige Tonussenkungen auf. Die Muskulatur behielt aber in jedem Fall ihr Reaktionsvermögen auf erregende Substanzen (Acetylcholin, Histamin, Vasopressin, Ba^{++}), wenn auch die Kontraktionsamplitude häufig etwas reduziert war. Goodford und Ing deuten die Kontraktur und den Verlust des Reaktionsvermögens der glatten Muskeln in Äthylsulfonat-Lösung durch eine Depolarisation der Zellmembran, die auf folgendem Wege zustande kommen soll: nach dem Einbringen des Organes in die chloridfreie, äthylsulfonathaltige Lösung ist der Extracellularraum frei von Chlorid-Ionen, der Intracellularraum enthält aber weiterhin Chlorid-Ionen, so daß es damit zur Umkehr des Chloridgradienten kommt. Dies würde nach der Goldman-Hodgkin-Katz-Gleichung eine Depolarisation bedeuten. Die Überlegungen von Goodford und Ing gelten aber nur für einen idealen Zeitpunkt 0 des geschilderten Versuches, denn es verstreicht eine erhebliche Zeit, bis das relativ große Äthylsulfonat-Molekül in den Extracellularraum hinein- und die Chlorid-Ionen dementsprechend herausdiffundiert sind. Abhängig von der Verminderung der extracellulären Chlorid-Ionen-Konzentration

werden die Chlorid-Ionen aus dem Intracellularraum abwandern, so daß es nicht zu einer Umkehr des Chloridgradienten, sondern zu einem Verschwinden des Chloridgradienten kommt. Daraus resultiert aber dann nach der Goldman-Hodgkin-Katz-Gleichung eine Hyperpolarisation. Ein derartiges Verhalten konnte von Lüllmann für den Skelettmuskel nachgewiesen werden. Die Annahme einer mäßigen Hyperpolarisation würde sehr gut unseren Befund einer verminderten Ansprechbarkeit des Meerschweinchen-Ileum und des Rattenuterus auf erregende Reize erklären. Außerdem würde das Verhalten des Kaninchen-Duodenums gut einzuordnen sein; immer dann, wenn auf Grund längeren Kontaktes mit Tyrodelösung der intracelluläre Gehalt an Chlorid-Ionen angestiegen ist, reagiert das Organ auf chloridfreie Lösung mit einer Erschlaffung, die ja das Zeichen einer Hyperpolarisation ist. Ein Vergleich der vorliegenden Befunde mit denen von Goodford und Ing ergibt, daß das Äthylsulfonat-Ion biologisch nicht indifferent ist, sondern eine eigene depolarisierende Wirkung besitzt, während das Methylsulfat-Ion nur einen reinen Chlorid-Mangel hervorruft.

Unsere Versuche mit spontan tätigem Herzgewebe (Vorhof des Meerschweinchens und Froschherz nach Straub) in chloridfreier Lösung ergaben eine mäßige Zunahme der Kontraktionsamplitude und eine vorübergehende Abnahme der Schlagfrequenz. Die Reaktion des Herzgewebes auf Adrenalin, Acetylcholin, Herzglycoside und Barbituratschädigung waren in Methylsulfat-Tyrode-Lösung identisch mit denen in normaler Tyrodelösung. Hutter und Noble (1959) und Lüllmann (unveröffentlichte Versuche) fanden mit der intracellulären Mikroelektrodenteknik in chloridfreiem Medium eine geringe Zunahme der Repolarisationsdauer. Diese Verbreiterung des Aktionspotentials könnte die Frequenzabnahme erklären. Eventuell ist diese Verlängerung der Erregung auch für die positiv inotrope Wirkung des Chloridmangels verantwortlich (siehe z. B. Kavalier). Aber es ist ebenfalls möglich, daß das Methylsulfat-Ion über eine Verlängerung des active state zu einer Verstärkung der Kontraktionsamplitude führt, wie es für den Skelettmuskel von Hutter und Noble (1960) nachgewiesen ist.

Vorliegende Ergebnisse an Herz- und glatter Muskulatur in chloridfreiem Medium ergeben, daß nur unwesentliche Verhaltensänderungen in diesen beiden Muskelarten bei Chloridmangel auftreten. Damit unterscheiden sich diese Gewebe wesentlich von der Skelettmuskulatur, die zu ihrer Funktion der Chlorid-Ionen bedarf (Hutter und Noble, 1960, Falk und Landa, Lüllmann).

ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurde das Verhalten von glatter Muskulatur und Herzgewebe in chloridfreier Tyrode untersucht. Bei Aufenthalt glatter Muskulatur in chloridfreier, Methylsulfat-substituierter Tyrodelösung traten nur bei länger aufbewahrten Duodenumstückchen vom Kaninchen mäßige Tonusenkungen auf, während der Tonus der Darm- und Uterusmuskulatur sich nicht änderte; das Reaktionsvermögen der Muskulatur auf erregende Substanzen (Acetylcholin, Histamin, Vasopressin, Ba^{++}) blieb in jedem Fall erhalten, die Kontraktionsamplitude war nur häufig etwas reduziert. Die Versuche mit spontan tätigem Herzgewebe (Vorhof des Meerschweinchens und Froschherz nach Straub) in chloridfreiem Medium ergaben eine mäßige Zunahme der Kontraktionsamplitude und eine vorübergehende Abnahme der Schlagfrequenz. Die Reaktion des Herzgewebes auf Adrenalin, Herzglykoside und Barbituratschädigung waren in Methylsulfat-Tyrode identisch mit denen in normaler Tyrode. Die durchgeführten Versuche an Herz- und glatter Muskulatur in chloridfreier Tyrode zeigen nur unwesentliche Veränderungen der normalen Reaktion dieser Gewebe.

LITERATUR

- Boistel, J. und Fatt, P. (1958): Membrane permeability change during inhibitory transmitter action in crustacean muscle. *J. Physiol.* 144, 176-191
- Falk, G. und Landa, J. F. (1960): Prolonged response of skeletal muscle in the absence of penetrating anions. *Amer. J. Physiol.* 198, 289
- Goldman, D. E. (1944): Potential, impedance and rectification in membranes. *J. gen. Physiol.* 27, 37
- Goodford, P. J. und Ing, H. R. (1959): The pharmacology of the ethanesulphonate anion. *British J. Pharm. and Chemother.* 14, 358-363
- Hodgkin, A. L. und Katz, B. (1949): The effect of sodium ions on the electrical activity of the giant axon of the squid. *J. Physiol. (Lond.)* 108, 37
- Hutter, O. F. und Noble, D. (1959): The influence of anions on impulse generation and membrane conductance in Purkinje and myocardial fibres. *J. Physiol.* 147, 16 P
- Hutter, O. F. und Noble, D. (1960): The chloride conductance of frog skeletal muscle. *J. Physiol.* 151, 89-102
- Kavaler, F. (1959): Membrane depolarisation as a cause of development of tension in mammalian ventricular muscle. *Amer. J. Physiol.* 197, 968
- Lüllmann, H. (1960): Das Verhalten normaler und denervierter Skelettmuskulatur in chloridfreiem Medium (Methylsulfat-Tyrode-Lösung). *Arch. f. exper. Path. u. Pharm.* (im Druck)
- Schmidt, R. F. (1960): Versuche mit Aconitin zum Problem der spontanen Erregungsbildung im Herzen. *Pflügers Arch.* 271, 526

LEBENS LAUF

Am 13.6.1932 wurde ich in Mainz-Weisenau geboren. Von 1939-1943 besuchte ich die Volksschule und bis 1952 die Frauenlobschule in Mainz, wo ich in demselben Jahr das Reifezeugnis erhielt. An der Universität in Mainz studierte ich 11 Semester Medizin und legte danach am 22. November 1957 die ärztliche Prüfung ab. Zunächst war ich als Medizinalassistentin in der Universitätsklinik in Mainz ein Jahr auf folgenden Abteilungen tätig:

vom 1.12.1957 bis	28.2.1958	in der Universitäts-Nervenklinik,
vom 1.3.	bis 31.8.1958	in der Universitäts-Frauenklinik und
vom 1.9.	bis 15.11.1958	in der Chirurgischen Universitätsklinik.

Im 2. Jahr der Medizinalassistentenzeit war ich vom 15. November 1958 bis 31. Mai 1959 auf der chirurgischen Abteilung im Martin-Luther-Krankenhaus in Wattenscheid und vom 1. Juni bis 30. Dezember 1959 auf der Inneren Abteilung im St. Vincenz-Hospital in Mainz. Nach Ableistung der Medizinalassistentenzeit wurde mir am 30. November 1959 die Bestallung als Arzt erteilt. Seit Januar 1960 bin ich im Pharmakologischen Institut der Universität Mainz tätig.

